

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-23874

⑪ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)2月1日

C 07 D 241/08
A 61 K 31/495
C 07 D 401/06
401/14
403/12

A A N
2 4 1
2 3 9
2 3 9

7166-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C

審査請求 有 発明の数 3 (全17頁)

⑭ 発明の名称 2, 6-ピペラジンジオンの新しい誘導体、その製造方法及びその含有医薬組成物

⑮ 特 願 昭62-170843

⑯ 出 願 昭62(1987)7月8日

優先権主張 ⑰ 1986年7月9日 ⑱ フランス(FR) ⑲ 8609977

⑳ 発 明 者 ジルベール ラビエル フランス国 ラ セル サン クロウ, アブニユ リリイ
1
㉑ 発 明 者 ジャン - クロード フランス国 ブル スル イベツト, リュ デ ラ フォ
ボワグナン ンテーヌ サン - マチュ - 13, ラ ギュヨンヌリー
㉒ 出 願 人 アディール エ コン フランス国 ヌイユ - シュールーセヌ, リュ ガル
パニー ニエ, 22
㉓ 代 理 人 弁理士 浅 村 皓 外2名

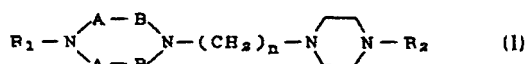
明 細 書

1. 発明の名称

2, 6-ピペラジンジオンの新しい誘導体、その製造方法及びその含有医薬組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 I、



[式中、A及びBはおのふのメチレン基又はカルボニル基を示し、ただしAとBは決して同時に同じ基を示さなく、

R₁はジフェニルメチル基(場合によりそのベンゼン環上にハロゲン原子を以て置換されている); シクロヘキシル基; ビリジルメチル基; 又はベンジル基(場合によりハロゲン原子又は1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されている)を示し、

R₂はビリミジル基又はフェニル基(場合によりハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するア

ルキル基、トリフロロメチル基又は1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されている)を示し、

nは2~4の数値をとることができる整数である]の化合物及び医薬的に認容可能な無機又は有機酸への付加により形成されたその塩。

(2) 4-(2-フロロベンジル)-1-[3-(1-(3-トリフロロメチルフエニル)-4-ピペラジニル)プロピル]-2, 6-ピペラジンジオン及び医薬的に認容可能な無機又は有機酸とのその付加塩。

(3) 4-(2-メトキシベンジル)-1-[3-(1-(3-トリフロロメチルフエニル)-4-ピペラジニル)プロピル]-2, 6-ピペラジンジオン及び医薬的に認容可能な無機又は有機酸とのその付加塩。

(4) 4-(2-ビリジルメチル)-1-[3-(1-(3-トリフロロメチルフエニル)-4-ピペラジニル)プロピル]-2, 6-ピペラジンジオン及び医薬的に認容可能な無機又は有機酸と

のその付加塩。

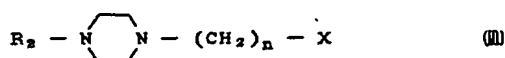
(5) 4-(ベンジル-1-[3-[1-(4-フロロフェニル)-4-ピペラジニル]-プロピル]-2,6-ピペラジンジオン及び医薬的に認容可能な無機又は有機酸とのその付加塩。

(6) 4-(2-メトキシベンジル)-1-[3-[1-(4-フロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル]-2,6-ピペラジンジオン及びその医薬的に認容可能な無機又は有機酸とのその付加塩。

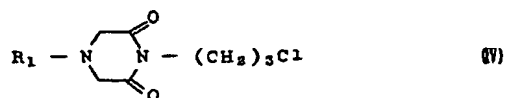
(7) 4-(2-メトキシベンジル)-1-[4-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]ブチル]-2,6-ピペラジンジオン及びその医薬的に認容可能な無機又は有機酸とのその付加塩。

(8) 4-(2-ピリジリメチル)-1-[3-[1-(2-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル]-2,6-ピペラジンジオン及びその医薬的に認容可能な無機又は有機酸とのその付加塩。

(但し置換基 R_1 の定義は上述のとおりである) のイミドを40乃至100℃の温度で極性無水有機溶媒中でしかも水素化ナトリウムのような水素化金属とヨウ化ナトリウムのような無機塩の存在下に一般式Ⅲ



(但し R_2 は上記の定義通りであり、 n は2又は3を示し、また X は塩素又は臭素原子を示す) の化合物と縮合させて、 R_1 と R_2 の定義は上述のままであり、 n は2又は3であり、 A がメチレンを、また B がカルボニルを示す式Ⅰの化合物を得るか、又は、1-ブロモ-3-クロロプロパンを水素化ナトリウムのような水素化金属の存在下に2-プタノンのような極性無水有機溶媒中で一般式Ⅰの化合物と反応させて一般式

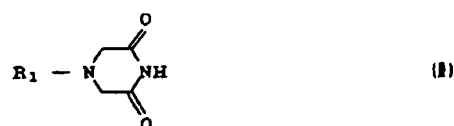


(9) 4-(2-ピリジリメチル)-1-[3-[1-(2-メチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル]-2,6-ピペラジンジオン及びその医薬的に認容可能な無機又は有機酸とのその付加塩。

(10) 4-(2-クロルベンジル)-1-[3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル]-2,6-ピペラジンジオン及びその医薬的に認容可能な無機又は有機酸とのその付加塩。

(11) 1-(3-メトキシベンジル)-4-[3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル]-2,6-ピペラジンジオン及びその医薬的に認容可能な無機又は有機酸とのその付加塩。

(12) 一般式Ⅱ



(但し R_1 は式Ⅰについて先に定義した意味を有する) の化合物を得、ついでそれにより得られた1-(3-クロロプロピル)-2,6-ピペラジンジオンを炭酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウムのような無機塩の存在下に2-プタノンのような極性溶媒中で40℃乃至100℃の温度で一般式Ⅴ



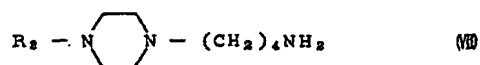
(但し R_2 の定義は上述のままである) のピペラジンと縮合させて、 R_1 と R_2 は上に定義した意味を有し、 n は3で、 A はメチレンまた B はカルボニルを示す一般式Ⅰの化合物を得るか、

又は一般式Ⅶ



(但し R_1 は式Ⅰについて上に定義した意味を有する) の2,6-モルホリンジオンをピリジンの

ような塩基性有機溶媒中で40°乃至100℃の温度で、一般式Ⅶ



(但し R_2 の定義は式Ⅰについて付与したものと全く同じままである) の4-ピペラジニルプタラミンと縮合させて、 R_1 及び R_2 の定義は上述のままであり、 n は4であり、 A はメチレンまた B はカルボニルを示す一般式Ⅰの化合物を得るか、又は一般式Ⅷ



(式中、 R_1 は式Ⅰについて上述に定義した意味を有する) のピペラジンジオンを炭酸ナトリウムやヨウ化ナトリウムのような無機塩の存在下に2-プタノンのような極性有機溶媒中で40°乃至100℃の温度で、一般式Ⅱのピペラジン誘導体

本発明は新しい2,6-ピペラジンジオン誘導体、それを調製する方法及びそれを含有している薬剤組成物に関する。

ある2,6-ピペラジンジオン誘導体が中枢神経系に鎮静効果を有することは知られている(De Jong D等、J. Pharm. 1959、11、393-399頁)。

新しい2,6-ピペラジンジオン誘導体は非常に好都合な薬理学的効果、そして特に非常に強力な不安緩解性(anxiolytic)、抗アグレッション性(antiaggression)及び抗精神病性(antipsychotic)の性質を持っている。他方、これらはこの薬理学的種類の伝統的に遭遇する副作用が全くない。実際に本発明の化合物は鎮静する、痙れんを防ぐ又は筋肉弛緩性の効果を持っていない、そしてこの点ではかのすでに知られている2,6-ピペラジンジオン誘導体と相違する。他方、本発明の化合物はその化学的構造によつてすでに記述されたほかのピペラジンから明らかに区別される。

と縮合させて一般式Ⅰ(式中、 R_1 、 R_2 及び n は上述の意味を有し、 A はカルボニルをそして B はメチレンを示す)の化合物を得、次いでもし望むならば、医薬的に認容可能な有機又は無機酸によつて付加塩に転換することを特徴とする一般式Ⅰの化合物を調製する方法。

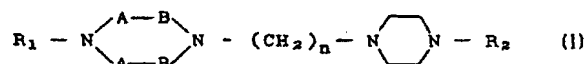
03 活性要素として、特許請求の範囲第1項～第11項のいずれか一つに記載されている化合物を、医薬的に認容可能な非毒性の不活性な賦形剤又は担体と組合せ又は混合して含有する医薬組成物。

04 活性元素を0.1～100mgの用量で含有している、特許請求の範囲第13項に記載されている薬剤組成物。

05 活性元素として、特許請求の範囲第1項～第11項に記載されている少なくとも一つを含有しており、その組成物が不安緩解性、抗攻撃性の又は抗精神病性の薬物療法を必要とする疾病の処置に使用されうる特許請求の範囲第13項又は第14項に記載されている薬剤組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明の対象は特に以下の一般式Ⅰの2,6-ピペラジンジオン誘導体：



[式中、 A 及び B はおのおのメチレン基又はカルボニル基を示し、ただし A と B は決して同時に同じ基を示さなく、

R_1 はジフェニルメチル基(場合によりそのベンゼン環をハロゲン原子を以て置換されている)；シクロヘキシル基；ピリジルメチル基；又はベンジル基(場合によりハロゲン原子又は1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されている)を示し、

R_2 はピリミジル基又はフェニル基(場合によりハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、トリフロロメチル基又は1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されている)を示し、

n は2～4の数値をとることができる整数であ

るもの化合物、

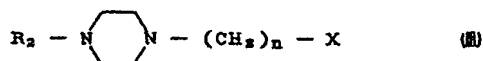
及び医薬的に受け入れられる無機又は有機酸の付加により形成されたそれらの塩である。

本発明の対象はまた一般式Ⅰの化合物を調製する方法である。すなわち

一般式Ⅰ



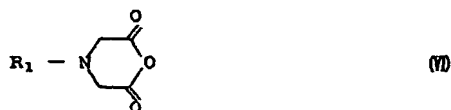
(但し置換基 R_1 の定義は上述のとおりである) のイミドを 40° 乃至 100°C の温度で極性無水有機溶媒中でしかも水素化ナトリウムのような水素化金属とヨウ化ナトリウムのような無機塩の存在下に一般式Ⅲ



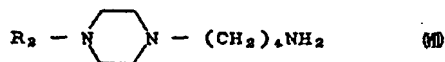
(但し R_2 は上記の定義通りであり、 n は2又は3を示し、また X は塩素又は臭素原子を示す) の

(但し R_2 の定義は上述のままである) のピペラジンと縮合させて、 R_1 と R_2 は上に定義した意味を有し、 n は3で、 A はメチレンまた B はカルボニルを示す一般式Ⅰの化合物を得るか、

又は一般式Ⅳ



(但し R_1 は式Ⅰについて上に定義した意味を有する) の2,6-モルホリンジオンをピリジンのような塩基性有機溶媒中で 40° 乃至 100°C の温度で、一般式Ⅴ

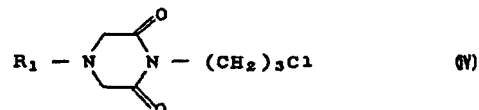


(但し R_2 の定義は式Ⅰについて付与したものと全く同じままである) の4-ピペラジニルプタールアミンと縮合させて、 R_1 及び R_2 の定義は上述のままであり、 n は4であり、 A はメチレンまた B

化合物と縮合させて、 R_1 と R_2 の定義は上述のままであり、 n は2又は3であり、 A がメチレンを、また B がカルボニルを示す式Ⅰの化合物を得るか、

又は1-ブromo-3-クロロプロパンを水素化ナトリウムのような水素化金属の存在下に2-プタノンのような極性無水有機溶媒中で一般式Ⅰの化合物と反応させて、

一般式



(但し R_1 は式Ⅰについて先に定義した意味を有する) の化合物を得、ついでそれにより得られた1-(3-クロロプロピル)-2,6-ピペラジンジオンを炭酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウムのような無機塩の存在下に2-プタノンのような極性溶媒中で 40°C 乃至 100°C の温度で一般式Ⅳ



はカルボニルを示す一般式Ⅰの化合物を得るか、又は一般式Ⅶ



(式中、 R_1 は式Ⅰについて上述に定義した意味を有する) のピペラジンジオンを炭酸ナトリウムやヨウ化ナトリウムのような無機塩の存在下に2-プタノンのような極性有機溶媒中で 40° 乃至 100°C の温度で、一般式Ⅲのピペラジン誘導体と縮合させて一般式Ⅰ(式中、 R_1 、 R_2 及び n は上述の意味を有し、 A はカルボニルをそして B はメチレンを示す) の化合物を得、次いでもし望むならば、医薬的に認容可能な有機又は無機酸によつて付加塩に転換することを特徴とする一般式Ⅰの化合物を調製する方法である。

一般式Ⅰのイミドはホルムアミドの存在下に相当する二塩基酸を加熱することによつて得られる。これらの酸は相当する1級アミンに対する2-ク

ロロ酢酸の作用によつて調製される(有機合成集合体Ⅱ巻、ジョン ウイリイと息子達編集。ニューヨーク、1943年、397頁)。これらはまたハロゲン化アルキルによる2,6-ピペラジンジオンのアルキル化によつても合成することができる(Bull. Soc. Chim. France, 1968, 8, 3248)。

一般式Ⅲの化合物は、 n が2の場合、エチレンオキサイドと相当するピペラジンの縮合(J.A.C.S. 1948, 70, 2015頁)によつて、既いて得られたアルコールの塩化チオニルによる塩素化によつて得られる。 n が3の場合は、一般式Ⅲの化合物は相当するピペラジンに対する1-ブロモ-3-クロロプロパンの作用によつて得られる(Bull. Soc. Chim. France, 1968, 8, 3247)。

一般式Ⅳの2,6-モルホリンジオンの合成は知られている(有機合成集合体Ⅰ巻、ジョン ウイリイと息子達編集。ニューヨーク 1943, 91頁)。

トリウム及びヨウ化ナトリウムのような無機塩の存在下に、40°乃至100℃の温度で2-ブタノンのような極性有機溶媒中で実行される。

一般式Ⅴの2,6-モルホリンジオンと一般式Ⅵの4-ピペラジニルブチルアミンとの反応はピリジンのような塩基性の有機溶媒中で40℃乃至100℃の温度でなし遂げられる。

一般式Ⅰの化合物との付加塩の調製のための薬学的に受け入れられる酸の中にリン酸、塩酸、クエン酸、シュウ酸、硫酸、酒石酸、マンデル酸、トリメタンスルホン酸などの名をあげることができる。

その塩と同様に、本発明の化合物は大いに好都合な薬学的な性質を与えられる。

実験に、生体内での薬学的な試みはこれらの化合物が不安緩解性の、抗攻撃性のまた抗精神病性の性質を有することを示した。これらの性質は、非常に高度の正確さをもつて予言される人において新しい化合物の不安緩解性の、抗攻撃性の又は抗精神病性の活性を可能にすることを、動物にか

一般式Ⅶの4-ピペラジニルブチルアミンは二重水素化アルミニウムリチウムのような水素化金属の存在下に相当するニトリルの還元によつて得られる(J. Med. Chem., 1972, 15, 5, p 477)。

これらのニトリルの調製は既知である(Bull. Soc. Chim. France, 1968, 8, 3247)。

一般式Ⅷの化合物は4-ベンジル-2,6-ピペラジンジオンと相当するハロゲン化アルキルの縮合によつて、既いて水素化分解による脱ベンジル化によつて調製される。

一般式Ⅰのイミドと一般式Ⅲの化合物との縮合は好んで水素化ナトリウムのような水素化金属とヨウ化ナトリウムのような無機塩の存在下に、そして40℃乃至100℃の温度でジメチルホルムアミドのような極性の無水有機溶媒中でなし遂げられる。

一般式Ⅳの2,6-ピペラジンジオンと一般式Ⅴのピペラジンとの縮合及び一般式Ⅵのピペラジンジオンと一般式Ⅲの化合物との縮合は、炭酸ナ

ける伝統的に用いられた試みによつて証明された(ダラストレイト、Neur. Biob. Rev., 1985, 9, p 203-222)。

他方、本発明の化合物は中枢神経系に関して鎮静性が全くなく、ほかの既知の2,6-ピペラジンジオン誘導体とは相違する。

本発明の化合物は、特に不安陶太の向精神薬剤に相当する側面を示す。その薬学的性質はそれらをその全ての形において不安の処置に適用されることを可能にする。

本発明はまた、活性元素として少なくとも一般式Ⅰの1種の化合物又は製薬的に適合する無機又は有機酸によるその付加塩の1種を、1種又はそれ以上の不活性で好適な賦形剤と組み合せて含有している製薬組成物にも及ぶ。

それによつて得られた製薬組成物は、例えば錠剤、糖衣錠、ゼラチンカプセル、舌下錠又は舌下投薬に好適なほかのガレン式調製品、坐薬、又は注射又は経口投与用溶液のようなさまざまな形で都合よく提供される。

投薬量は投薬ルートは勿論、患者の年齢と体重、及び健康状態の性質と辛さに従って市広く変りうる。

好ましい投薬ルートは経口又は非経口ルートである。一般に、単位用量は0.1乃至100mgの範囲、人間の治療に使われうる一日の投薬量は0.1乃至300mgであらう。

下記の、暗に含む限定なしに与えられる実施例は本発明を説明する。

明言された融点はマイクロ・ケフラー技法に従って測定される。赤外スペクトルは生成物のヌジヨール溶液について得られる。プロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトルは60MHzで記録された。

発させた。残留物をエーテル中で粉砕した。純粋な結晶の1-(3-クロロプロピル)-4-(2-フロロベンジル)-2,6-ピペラジンジオンが得られた。

収率：96%

段階B:

6gの炭酸ナトリウムと0.5gのヨウ化ナトリウムの混合物を上で得た0.025モルの1-(3-クロロプロピル)-4-(2-クロロベンジル)-2,6-ピペラジンジオンと0.0275モルの1-(3-トリフロロメチルフエニル)ピペラジンの200ml 2-ブタノン溶液に添加した。混合物を40時間還流させ次いで濾過し真空下に濃縮した。残留物をベンゼン中に取り出しベンゼン相を蒸留水で3回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し溶媒を蒸発させた。得られた残留物を、溶解剤としてクロロメタンとメタノール(95:5)の混合物を用いてシリカカラム上でクロマトグラフィによつて精製した。溶解剤を蒸発し残留物を最小量のアセトンに溶解した。

実施例1

4-(2-クロロベンジル)-1-[3-(1-(3-トリフロロメチルフエニル)-4-ピペラジニル)-2,6-ピペラジンジオンジマンデル酸塩

段階A:

1-(3-クロロプロピル)-4-(2-クロロベンジル)-2,6-ピペラジンジオン

100mlのジメチルホルムアミド中に0.12モルの水素化ナトリウムの懸濁液を調製した。50mlのジメチルホルムアミドに溶解した0.12モルの4-(2-クロロベンジル)-2,6-ピペラジンジオンを添加した。混合物を70℃に30分加熱した。混合物を冷却して0.13モルの1-ブromo-3-クロロプロパンを添加した。混合物はイミドが完全に消失するまで室温で反応させたままにしておいた。それから有機溶媒を真空下に除去して残留物を100mlの水と200mlのベンゼンで取り去った。

混合物をデカントし、水相を除去し有機相を蒸

0.028モルのマンデル酸を攪拌しながら添加した。4-(2-クロロベンジル)-1-[3-(1-(3-トリフロロメチルフエニル)-4-ピペラジニル)プロピル]-2,6-ピペラジンジオンジマンデル酸塩をイソプロピルエーテルとヘキサン(50:50)の混合物を添加して沈澱させた。

収率：54%

融点：82℃

塩基のスペクトル物理定数を表1に示す。

実施例2-4

下記の化合物を実施例1に記述した方法に従つて合成した。そのスペクトル物理定数を表1に示す。

実施例2

4-(2-クロロベンジル)-1-[3-(1-(3-クロロフェニル)-4-ピペラジニル)プロピル]-2,6-ピペラジンジオンジマンデル酸塩

収率：60%

融点：50℃

実施例3

4-(2-クロロベンジル)-1-[3-[1-(3-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]-プロピル]-2,6-ピペラジンジオンジマンデル酸塩

収率：44%

融点：75℃

実施例4

4-(2-クロロベンジル)-1-[3-[1-(3-トリフロロメチルフエニル)-4-ピペラジニル]-プロピル]-2,6-ピペラジンジオンジマンデル酸塩

収率：68%

融点：92℃

実施例5

4-ベンジル-1-[4-[1-(2-ピリミジニル)-4-ピペラジニル]ブチル]-2,6-ピペラジンジオン三塩酸塩

200mlのピリジンに溶解した0.066モルの

-(3-トリフロロメチルフエニル)-4-ピペラジニル]ブチル]-2,6-ピペラジンジオン二塩酸塩

80mlのピリジン中で0.022モルの4-(2-メトキシベンジル)-2,6-モルホリンジオンと0.022モルの4-(3-トリフロロメチルベンジル)-1-(4-アミノブチル)ピペラジンを還流下に40時間加熱した。それから反応媒体を真空下に濃縮し飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。混合物をクロロホルムで抽出し無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、クロロホルム相を真空下に蒸発させた。残留物を溶離剤としてジクロロメタンとメタノール(95:5)の混合物を用いて350gの微細分散シリカを含有しているカラム上でクロマトグラフにかけた。溶出液を回収し溶離剤を真空下に蒸発させ、残留物をアセトンに含有しているエチルエーテルに溶解した。5.28Nエタノール塩酸8.3mlを攪拌しながらこの溶液に添加し、生成した塩を濾過して分離した。

収率：64%

N-ベンジル-2,6-モルホリンジオンと

0.066モルの4-(2-ピリミジニル)-1-(4-アミノブチル)ピペラジンを還流下に12時間加熱した。

有機溶媒をそれから真空下に蒸発させ残留物を溶離剤としてジクロロメタンとメタノール(95:5)の混合物を用いて、500gの微細分散シリカ上でクロマトグラフにかけた。溶離剤を真空下に蒸発させ得られた残留物を最小量のアセトンに溶解した。5.28Nエタノール塩酸12.6mlを攪拌しながら添加し沈殿した塩を濾過して分離した。

収率：35%

融点：175℃

4-ベンジル-1-[4-[1-(2-ピリミジニル)-4-ピペラジニル]ブチル]-2,6-ピペラジンジオン三塩酸塩のスペクトル物理定数を表1に示す。

実施例6

4-(2-メトキシベンジル)-1-[4-[1-

融点：120℃

相当する塩基のスペクトル物理定数を表1に示す。

実施例7

4-(2-ピリジルメチル)-1-[3-[1-(4-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]-プロピル]-2,6-ピペラジンジオン三塩酸塩

0.098モルの水酸化ナトリウムの無水ジメチルホルムアミド懸濁液30mlを60℃に加熱した。0.098モルの4-(2-ピリジルメチル)-2,6-ピペラジンジオンの無水ジメチルホルムアルデヒド溶液15mlを滴下添加した。添加が完了してから、混合物を60℃に2時間保持した。それから反応媒体を25℃に冷却し、0.126モルの4-(4-クロロフェニル)-1-(3-クロロプロピル)-ピペラジンの無水ジメチルホルムアミド溶液10mlと0.1gのヨウ化ナトリウムを迅速に添加する。混合物は出発2,6-ピペラジンジオンが完全に消失するまで70℃に加熱した。反応媒体を真空下に濃縮した。固体残留物をイソ

プロピルエーテルとエタノール(90:10)の混合物中で再結晶させた。4-(2-ピリジルメチル)-1-(3-[1-(4-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル)-2,6-ピペラジンジオンの純粋な結晶が得られた。

収率: 60%

融点: 90℃

5.28Nエタノール塩酸11.2mlを上で得た0.0588モルの塩基に攪拌しながら添加した。4-(2-ピリジルメチル)-1-(3-[1-(4-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル)-2,6-ピペラジンジオン三塩酸塩を濾過して分離した。

融点: 120℃

4-(2-ピリジルメチル)-1-(3-[1-(4-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]-プロピル)-2,6-ピペラジンジオン三塩酸塩のスペクトル物理定数を表1に示す。

下記の化合物を実施例7の方法に従って合成した。これらのスペクトル物理定数を表1に示す。

- (3-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル)-2,6-ピペラジンジオン二塩酸塩

収率: 50%

融点: 150℃

実施例12

4-(2-メトキシベンジル)-1-(3-[1-(4-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル)-2,6-ピペラジンジオン二塩酸塩

収率: 20%

融点: 220℃

実施例13

4-(2-メトキシベンジル)-1-(3-[1-(2-メチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル)-2,6-ピペラジンジオンシユウ酸塩

収率: 47%

融点: 203℃

実施例14

4-(2-メトキシベンジル)-1-(3-[1-(4-メチルフェニル)-4-ピペラジニル]

実施例8

4-ベンジル-1-(3-[1-(3-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル)-2,6-ピペラジンジオン塩酸塩

収率: 39%

融点: 197℃

実施例9

4-ベンジル-1-(3-[1-(4-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル)-2,6-ピペラジンジオンシユウ酸塩

収率: 45%

融点: 190℃

実施例10

4-ベンジル-1-(2-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]-エチル)-2,6-ピペラジンジオン二塩酸塩

収率: 38%

融点: 196℃

実施例11

4-(2-メトキシベンジル)-1-(3-[1-プロピル]-2,6-ピペラジンジオン

収率: 35%

融点: 123℃

実施例15

4-(2-メトキシベンジル)-1-(3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル)-2,6-ピペラジンジオン二塩酸塩

収率: 80%

融点: 130-140℃

実施例16

4-(2-メトキシベンジル)-1-(2-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]エチル)-2,6-ピペラジンジオン三塩酸塩

収率: 65%

融点: 158℃

実施例17

4-(2-ピリジルメチル)-1-(3-[1-(2-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロ

ロピル}-2, 6-ピペラジンジオン三塩酸塩

収率: 56%

融点: 160℃

実施例18

4-(2-ビリジルメチル)-1-{3-[1-(2-メトキシフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオン四塩酸塩

収率: 42%

融点: 185℃

実施例19

4-(2-ビリジルメチル)-1-{3-[1-(2-メチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオン三塩酸塩

収率: 48%

融点: 190℃

実施例20

4-(2-ビリジルメチル)-1-{3-[1-(4-メチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオン三塩酸塩

収率: 51%

融点: 80℃

実施例24

4-ジフェニルメチル-1-{3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオンジマンデル酸塩

収率: 48%

融点: 60℃

実施例25

4-(4-クロロジフェニルメチル)-1-{3-[1-(4-フロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオンジマンデル酸塩

収率: 80%

融点: 105℃

実施例26

4-(4-クロロジフェニルメチル)-1-{3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオンニクエン酸塩

融点: 203℃

実施例21

4-(2-ビリジルメチル)-1-{3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオンニシユワ酸塩

収率: 55%

融点: 152℃

実施例22

4-(3-ビリジルメチル)-1-{3-[1-(3-クロロフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオン三塩酸塩

収率: 45%

融点: 130℃

実施例23

4-ジフェニルメチル-1-{3-[1-(2-メチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオントリメタンスルホン酸塩

収率: 54%

収率: 70%

融点: 80℃

実施例27

4-シクロヘキシル-1-{3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオン二塩酸塩

収率: 47%

融点: 238℃

実施例28

1-ベンジル-4-{3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2, 6-ピペラジンジオンニリン酸塩

6gの炭酸ナトリウムと0.4gのヨウ化ナトリウムの混合物に0.0166モルの1-ベンジル-2, 6-ピペラジンジオンと0.019モルの4-(3-トリフロロメチルフェニル)-3-(3-クロロプロピル)ピペラジンの2-ブタノン溶液100ccを添加した。出発ピペラジンジオンが完全に消失するまで混合物を還流させた。媒体を室温に冷却し、無機塩を濾過して取り除き母液を真空

下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン中に取り出し炭酸ナトリウム水溶液次いで水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空下に蒸発させ、残留物をエチルエーテルとアセトン(95:5)の混合物で溶離しながら微細分散シリカ(200g)のカラムでクロマトグラフィによつて精製した。溶離剤を蒸発させそれによつて得た純粋な生成物をリン酸の1モルアセトン溶液21mlに溶解した。

生成したニリン酸塩を濾過によつて分離し140mlのエタノールで再結晶して3.5gの結晶生成物を得た。

収率: 31%

融点: 186℃

1-ベンジル-4-{3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2,6-ピペラジンジオンニリン酸塩のスペクトル物理定数を表1に示す。

実施例29

1-(3-メトキシベンジル)-4-{3-[1

-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2,6-ピペラジンジオンニリン酸塩

この化合物は実施例28に記述した方法に従つて合成した。

収率: 31%

融点: 190℃

そのスペクトル物理定数を表1に示す。

実施例30









4-(2-クロロベンジル)-1-{3-[1-(5-トリフロロメチル-2-ピリジニル)-4-ピペラジニル]プロピル}-2,6-ピペラジンジオンニリン酸塩

この化合物は実施例1に記述した方法に従つて合成した。



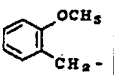

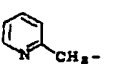

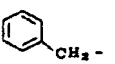

融点: 140℃

相当する塩基のスペクトル物理定数を表1に示す。

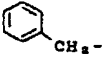

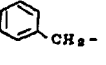

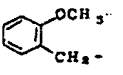

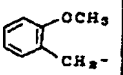

一般式1の化合物

実施例	R ₁	A	B	n	R ₂	赤外 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{O})$	NMR (溶媒) (b)-塩基 (a)-酸
1		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1735	(CDCl ₃) (b) 1.5~2ppm, m, 2H; 2.3~2.8ppm, m, 6H; 3~3.5ppm, m, 4H; 3.45ppm, s, 4H; 3.75ppm, s, 2H; 3.85ppm, t, 2H; 6.8~7.6ppm, m, 8H
2		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1735	(CDCl ₃) (b) 1.5~2ppm, m, 2H; 2.4~2.8ppm, m, 6H; 3~3.4ppm, m, 4H; 3.4ppm, s, 4H; 3.7ppm, s, 2H; 3.8ppm, t, 2H; 6.6~7.6ppm, m, 8H
3		-CH ₂ -	>C=O	3		1685 1735	(CDCl ₃) (b) 1.5~2ppm, m, 2H; 2.2~2.8ppm, m, 6H; 3~3.4ppm, m, 4H; 3.45ppm, s, 4H; 3.7ppm, s, 2H; 3.8~4ppm, m, 2H; 6.5~7.5ppm, m, 8H
4		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1735	(CDCl ₃) (b) 1.5~2ppm, m, 2H; 2.2~2.7ppm, m, 6H; 3~3.4ppm, m, 4H; 3.4ppm, s, 4H; 3.7ppm, s, 2H; 3.8ppm, t, 2H; 6.8~7.6ppm, m, 8H

一般式 I の化合物 (続き1)

実施例	R ₁	A	B	n	R ₂	赤外 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{O})$	NMR (溶媒) (b) = 塩基 (a) = 酸
5		-CH ₂ -	>C=O	4		1690 1750	(D ₂ O) (a) 1.3~1.9ppm, m, 4H; 3.1~4ppm, m, 10H; 4.1ppm, g, 4H; 4.3ppm, g, 2H; 4.75ppm, g, 2H; 7.1ppm, t, 1H; 7.6ppm, g, 5H; 8.7ppm, d, 2H;
6		-CH ₂ -	>C=O	4		1675 1730	(CDCl ₃) (b) 1.2~2ppm, m, 4H; 2.2~2.9ppm, m, 6H; 3.1~3.5ppm, m, 6H; 3.5ppm, g, 4H; 3.8ppm, g, 2H; 3.9ppm, g, 3H; 6.8~7.7ppm, m, 8H
7		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1730	(D ₂ O) (a) 1.5~2.5ppm, m, 2H; 3~4.2ppm, m, 16H; 4.3ppm, g, 2H; 7.2~7.4ppm m, 4H; 7.9~9ppm, m, 4H
8		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1730	(DMSO-d ₆) (a) 1.5~2.3ppm, m, 2H; 2.8~4.2ppm, m, 18H; 6.7~7.6ppm, m, 9H; 交換可能 1H

一般式 I の化合物 (続き2)

実施例	R ₁	A	B	n	R ₂	赤外 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{O})$	NMR (溶媒) (b) = 塩基 (a) = 酸
9		-CH ₂ -	>C=O	3		1690 1740	(DMSO-d ₆) (a) 1.6~2.2ppm, m, 2H; 2.7~4 ppm, m, 18H; 6.9~7.5ppm, m, 9H; 交換可能 2H
10		-CH ₂ -	>C=O	2		1670 1730	(CDCl ₃) (b) 2.4~2.9ppm, m, 6H; 3~3.4ppm, m, 4H; 3.4ppm, g, 4H; 3.65ppm, g, 2H; 3.95ppm, t, 2H; 6.9~7.5ppm, m, 9H
11		-CH ₂ -	>C=O	3		1690 1745	(D ₂ O) (a) 1.7~2.3ppm, m, 2H; 3~4 ppm, m, 12H; 3.9ppm, g, 3H; 4.35ppm, g, 4H; 4.55ppm, g, 2H; 6.8~7.7ppm, m, 8H
12		-CH ₂ -	>C=O	3		1690 1750	(DMSO-d ₆) (a) 1.7~2.4ppm, m, 2H; 2.9~4ppm, m, 12H; 3.9ppm, g, 3H; 4.2ppm, g, 4H; 4.5ppm, g, 2H; 6.9~7.8ppm, m, 8H; 交換可能 2H

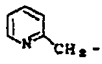

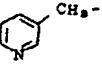

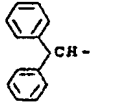
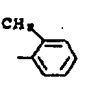
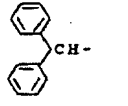
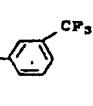
一般式 I の化合物 (続き 3)

実施例	R ₁	A	B	n	R ₂	赤外 ^{cm⁻¹} ν(C=O)	NMR (溶媒) (b) = 塩基 (a) = 酸
13		-CH ₂ -	>C=O	3		1600 1740	(DMSO-d ₆) (a) 1.6~2.2ppm, m, 2H; 2.3ppm, s, 3H; 2.7~3.8ppm, m, 18H; 3.8ppm, s, 3H; 6.8~7.5ppm, m, 8H; 交換可能 2H
14		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1730	(CDCl ₃) (b) 1.5~2ppm, m, 2H; 2.25ppm, s, 3H; 2.3~2.7ppm, m, 6H; 2.9~3.2ppm, m, 6H; 3.7ppm, s, 2H; 3.4ppm, s, 4H; 3.8ppm, s, 3H; 6.7~7.4ppm, m, 8H
15		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1735	(CDCl ₃) (b) 1.5~2ppm, m, 2H; 2.2~2.9ppm, m, 6H; 3~4ppm, m, 15H; 6.7~7.6ppm, m, 8H
16		-CH ₂ -	>C=O	2		1690 1740	(DMSO + CDCl ₃) (a) 3~4.5ppm, m, 12H; 3.9ppm, s, 4H; 4.5ppm, s, 3H; 4.55ppm, s, 2H; 6.7~7.9ppm, m, 8H; 3H 交換可能 3H

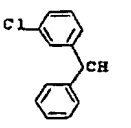
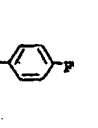
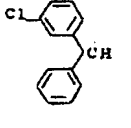
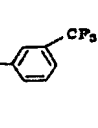


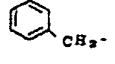

一般式 I の化合物 (続き 4)

実施例	R ₁	A	B	n	R ₂	赤外 ^{cm⁻¹} ν(C=O)	NMR (溶媒) (b) = 塩基 (a) = 酸
17		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1730	(D ₂ O) (a) 1.6~2.2ppm, m, 2H; 2.9~4.1ppm, m, 16H; 4.2ppm, s, 2H; 7~7.6ppm, m, 4H; 7.8~8.9ppm, m, 4H
18		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1730	(D ₂ O) (a) 1.8~2.6ppm, m, 2H; 3.3~4.3ppm, m, 16H; 3.9ppm, s, 3H; 4.3ppm, s, 2H; 7~8ppm, m, 4H; 8~9.1ppm, m, 4H
19		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1730	(DMSO-d ₆) (a) 2.3ppm, s, 5H; 2.8~4ppm, m, 12H; 3.8ppm, s, 4H; 4.3ppm, s, 2H; 6.9~7.3ppm, m, 4H; 7.7~9ppm, m, 4H; 交換可能 3H
20		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1730	(DMSO-d ₆) (a) 1.8~3ppm, m, 5H; 3~4ppm, m, 12H; 3.8ppm, s, 4H; 4.35ppm, s, 2H; 6.9~7.3ppm, m, 4H; 7.5~9ppm, m, 4H; 交換可能 3H

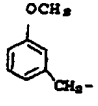
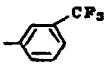

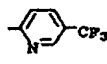
一般式 I の化合物 (続き5)

実施例	R ₁	A	B	n	R ₂	赤外 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{O})$	NMR (溶媒) (b) = 塩基 (a) = 酸
21		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1730	(DMSO-d ₆) (a) 1.5~2.1ppm, m, 2H; 2.6~3.9ppm, m, 12H; 3.8ppm, s, 4H; 4.3ppm, s, 2H; 6.9~7.9ppm, m, 7H; 8.5ppm, d, 1H; 交換可能 4H
22		-CH ₂ -	>C=O	3		1695 1750	(DMSO-d ₆) (a) 1.6~2.3ppm, m, 2H; 2.7~4ppm, m, 10H; 4ppm, s, 4H; 4~4.5ppm, m, 2H; 4.35ppm, s, 2H; 6.6~9.2ppm, m, 8H; 交換可能 3H
23		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1740	(CDCl ₃) (b) 1.6~1.95ppm, m, 2H; 2.25ppm, s, 3H; 2.3~3.1ppm, m, 10H; 3.3ppm, s, 4H; 3.8ppm, t, 2H; 4.3ppm, s, 1H; 6.9~7.6ppm, m, 14H
24		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1735	(CDCl ₃) (a) 1.5~2.3ppm, m, 2H; 2.6~3.2ppm, m, 10H; 3.5ppm, s, 4H; 3.65ppm, t, 2H; 4.3ppm, s, 1H; 5ppm, s, 2H; 6.7~7.7ppm, m, 24H; 交換可能 4H

一般式 I の化合物 (続き6)

実施例	R ₁	A	B	n	R ₂	赤外 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{O})$	NMR (溶媒) (b) = 塩基 (a) = 酸
25		-CH ₂ -	>C=O	3		1675 1735	(CDCl ₃) (b) 1.5~1.7ppm, m, 2H; 2.2~2.5ppm, m, 6H; 2.9~3.1ppm, m, 4H; 3.2ppm, s, 4H; 3.7ppm, t, 2H; 4.2ppm, s, 1H; 6.8~7.2ppm, m, 13H
26		-CH ₂ -	>C=O	3		1680 1735	(CDCl ₃) (b) 1.5~2.3ppm, m, 2H; 2.3~2.7ppm, m, 6H; 3~3.5ppm, m, 4H; 3.8ppm, s, 4H; 4ppm, t, 2H; 4.4ppm, s, 1H; 7~7.7ppm, m, 13H
27		-CH ₂ -	>C=O	3		1690 1740	(DMSO-d ₆) (a) 1~2.4ppm, m, 12H; 3~4.2ppm, m, 13H; 4.35ppm, s, 4H; 7~7.8ppm, m, 4H; 交換可能 2H
28		>C=O	-CH ₂ -	3		1700 1740	(DMSO-d ₆) (a) 1.5~2.1ppm, m, 2H; 2.5~3.5ppm, m, 16H; 4.8ppm, s, 2H; 7~7.5ppm, m, 9H; 交換可能 6H

一般式 I の化合物 (続表 7)

実施例	R ₁	A	B	n	R ₂	赤外 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$	NMR (溶媒) (b) = 塩基 (a) = 酸
29		$>\text{C}=\text{O}$	$-\text{CH}_2-$	3		1695 1740	(DMSO-d ₆ + CDCl ₃) (a) 1.7~2.5ppm, <u>m</u> , 2H; 2.3~4ppm, <u>m</u> , 16H; 3.7ppm, <u>s</u> , 3H; 4.8ppm, <u>s</u> , 2H; 6.6~7.6, <u>m</u> , 8H; 交換可能 6H
30		$-\text{CH}_2-$	$>\text{C}=\text{O}$	3		1730 1680	(CDCl ₃) (b) 1.7~2.2ppm, <u>m</u> , 2H; 2.25~3.00ppm, <u>m</u> , 6H; 3.50ppm, <u>s</u> , 4H; 3.75ppm, <u>s</u> , 2H; 3.50~4.10ppm, <u>m</u> , 6H; 6.65ppm, <u>d</u> , 1H; 6.65~7.75 ppm, <u>m</u> , 4H; 7.60ppm, <u>d</u> , 1H; 8.40ppm, <u>s</u> , 1H.

薬学的研究

実施例 3 1

四プレート試験による不安緩解活性の測定

一般式 I の化合物の不安緩解活性を神経薬理学 (1971) 10, 459-469 頁に記述されているアロンシモンラロウセとボアシアの方法に従つてマウスについて研究した。腹膜内又は経口的に投与された本発明の化合物の異なる投与量によつて動物を処置後、電撃の存在における、試験かごの塩基の精密検査中の変異数の増大を評価した。この研究の結果を表 I と II に示す。

表 I

実施例	腹膜内投与量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	応答の増加 % (変異)
1	5	65
4	5	37
	25	67
6	25	37
10	25	85
15	20	52
16	10	41
21	5	69
22	10	44
23	10	47
	25	77
24	25	62
27	25	73
28	25	82
29	25	49
30	5	40

表 III

実施例	経口投与量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	応答の増加率
1	50	64
4	25	35
	50	58
15	10	61
	50	90
26	25	69

実施例 3 2

・段階・試験による不安緩解活性の測定

本発明の化合物の不安緩解活性を J. Pharmacol. 1976, 7, (1), 87-102 頁に Thibot, Soubrie' 及び Boissier' によつて記述された方法に従つてラットについて研究した。

この試験において、飼養行動を含む行為は動物の苦痛の状態と連合させられる。登つた階段の数は囲いに入れられたラットの正常の探検の行為を示す。常態では、有効な不安緩解化合物は、3分

間持続する試験の間中、登つた階段の数を修正することなしに飼養行動の数を減少すべきか、又はこれに反して従者の数を増加すべきである。

表 IV に示した結果によつて証明されたように、一般式 I の化合物は登つた階段の数を修正することなしに飼養行動の数を意味ありげに減少させる。

表 IV

実施例	腹腔内投与量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	飼養行動の 変化率	登つた階段の 変化率
1	2.5	-20	NS
	10	-39	NS
	20	-64	NS
4	10	-47	NS
5	1.25	-40	NS
15	10	-43	NS
	20	-64	NS
20	2.5	-43	NS
27	2.5	-41	NS

NS : 有意差なし

実施例 3 3

マクミランの闘争試験による不安緩解活性の評価

Fed. Proceedings, 1975, 34, (9), 1870-1879 頁にマクミランによつて記述された方法に従つてラットになされた、食物報酬の存在下に効果があるこれらの条件づけ実験において、動物の行為の応答の二つのパラメータを考察した。第一のパラメータは生理的食塩水の影響下での処罰応答のレベルに比べて処置の影響下での、電撃の存在下の、処罰応答のレベルの変化である。第二のパラメータは、生理的食塩水が投与される時の非処罰応答のレベルに比べて、同じ処置の影響下での、電撃なしでの、非処罰応答のレベルの変化である。物質の投与後、処罰応答のレベルのみが増加するとき、特殊の不安緩解効果が確認された。一般式 I の化合物はこの試験において、表 V に示すように正の結果を与える。

表 V

実施例	腹腔内投与量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	処罰応答の 変化率	非処罰応答の 変化率
1	2.5	+498	+18NS
10	5	+678	+18NS
14	5	+488	+14NS
15	10	+418	+37NS

S = 有意差あり

NS = 有意差なし

実施例 3 4

Geller-Seifter 試験による不安緩解活性の評価
本発明の化合物の不安緩解活性を精神薬理学 (Psychopharmacologia), 1962, 3, 374-375 頁に Geller, Kulac 及び Seifter' によつて記述された Geller-Seifter 試験によつてラットについてまた評価した。

先の試験の場合におけるように、処罰応答(電による)と非処罰応答(衝撃なし)のパラメータを試験物質の一部に対する不安緩解効果を証明

するために考慮に入れた。処罰応答のレベルに対し排他的に関連した増大は倍すべき不安緩解効果の存在を決定する。

本発明の化合物は処罰応答のレベルに有意的に影響する。実例として、 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (腹膜内) の用量の実施例1の化合物及び $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (腹膜内) の用量の実施例2の化合物は、それぞれ39% ($P < 0.05$) 及び65% ($P < 0.05$) だけ処罰応答を増大する。

実施例35

マウスの隔離誘起攻撃の抑制

一般式Iの化合物は Arch. Int. Pharmacodyn. 1959, 123, 179-185頁に Yen. Stanger 及び Millman によつて記述された方法に従う隔離によつて攻撃的にされたマウスの攻撃行動を抑制する。攻撃的な動物の抑制率50% (ED_{50}) に効果的な投与量 (腹膜内) を表VIに示す。

表 VI

実施例	腹膜内投与量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	ノン・キラー動物の %
1	25	45
7	25	67
9	25	60
10	25	66
15	25	64
21	12.5	73
22	12.5	83

実施例37

ラットの活発な条件付の回避応答の抑制

Arch. Int. Pharmacodyn., 1953, 92, 305-361頁に Courvoisier 等によつて、また Arzneimittel, Forsch. 1965, 15, 104-117頁に Janssen 等によつて記述された方法を使用するさまざまな実験中に一般式Iの化合物によつて得られた結果を表Xに記録する。条件付の回避応答の抑制率(% ICAR)に対して得られた

表 VII

実施例	抑制する ED_{50} ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 腹膜内)
1	7.64
6	4.74
9	8.60
17	6.11
19	6.78
21	11.08

実施例36

隔離されかつブルベクトマイズされた (bulbectomized) ラットの攻撃の抑制

本発明の化合物は隔離されかつ bulbectomized ラットの攻撃を抑制する。攻撃の抑制は C.R.Soc. Biol. 1963, 157, 1061頁に Vergnes と Karli によつて記述された方法に従つて評価した。攻撃の効果は処置後ノン・キラーになつた動物の百分率によつて評価される。この試験の結果を表VIIに示す。

値は、本発明の化合物が有効な可能性のある抗精神病性の性質を有することを証明している。

表 X

実施例	腹膜内投与量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	% ICAR
7	10	30
	15	48
	20	79
18	10	18
	15	35
	20	56
19	20	26
	40	73

実施例38

副作用の研究

マウスになされた「回転棒」試験 (棒は4 rpmの速度で回転している) は筋弛緩効果を研究するために使用された。 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 及び $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ の投与量でこの試験の30分前に

腹腔内に投与された本発明の化合物は、未処置比較対照に飼養された落下に比べて処置した動物の落下の百分率を有意的に増大しない。

本発明の化合物の痙攣を防ぐ効果をペンテレンテトラゾール誘起痙攣に対する拮抗作用を試験することと同様に、電撃試験によつてマウスについて研究した。

25mg・kg⁻¹の用量で投与された一般式Iの化合物は電撃誘起痙攣に対して動物を防護しない。同様に、投与量50mg・kg⁻¹の本発明の別の化合物は腹腔内に投与された用量100mg・kg⁻¹のペンテレンテトラゾールによつて誘起された痙攣を弱めない。

薬剤調製

実施例39

2mg用針の4-(2-フロロベンジル)-1-[3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル]-2,6-ピペラジンジオンニマンデル酸塩を含有するゼラチンカプセル

4-(2-フロロベンジル)-1-[3-[1-(3-トリフロロメチルフェニル)-4-ピペラジニル]プロピル]-2,6-ピペラジンジオン 2 mg
 コーンスターチ 15 mg
 ラクトース 25 mg
 タルク 5 mg

代理人 浅 村 皓